

**No title available****Publication number:** JP5294839**Publication date:** 1993-11-09**Inventor:** GEN SHIYOUKIYUU**Applicant:** BIOMATERIAL UNIVERSE KK**Classification:**

**- international:** A61K9/107; A61K9/50; A61K9/52; A61K33/24;  
A61P35/00; A61K9/107; A61K9/50; A61K9/52;  
A61K33/24; A61P35/00; (IPC1-7): A61K33/24;  
A61K9/107; A61K9/50; A61K9/52

**- European:****Application number:** JP19920126770 19920420**Priority number(s):** JP19920126770 19920420**Report a data error here****Abstract of JP5294839**

**PURPOSE:** To provide a sustained release agent composed of microballoons of a polymer decomposable and absorbable in vivo and containing cisplatin known as a carcinostatic agent and to provide a process for producing the agent. **CONSTITUTION:** The objective agent is composed of microballoons containing cisplatin, decomposable and absorbable in vivo and having a cisplatin releasing rate controlled to  $\leq 35\%$  after 24hr by in vitro releasing test. The cisplatin- containing microballoon can be produced by using a polar solvent and drying in a liquid at 35-55 deg.C or at room temperature under reduced pressure.

---

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-294839

(43) 公開日 平成 5 年 (1993) 11 月 9 日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 33/24	ADU	8314-4C		
9/107	F	7329-4C		
9/50	N	7329-4C		
9/52	N	7329-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 5 (全 4 頁)

(21) 出願番号	特願平4-126770	(71) 出願人	000135656 株式会社バイオマテリアル・ユニバース 京都府京都市南区東九条南松ノ木町43-1
(22) 出願日	平成 4 年 (1992) 4 月 20 日	(72) 発明者	玄 ▲承休▼ 京都府宇治市宇治御廟29番地の13

(54) 【発明の名称】 シスプラチン含有生体内分解吸収性高分子の微小球およびその製造法

(57) 【要約】

【目的】 抗癌剤であるシスプラチンを含有した生体内分解吸収性高分子の微小球からなる徐放性製剤、及びその製造方法。

【構成】 シスプラチンを含有する生体内分解吸収性の微小球からなり、in vitro 溶出試験において 24 時間後のシスプラチンの溶出量が 35% 以下に制御された微小球、及び極性溶媒を用い、35℃～55℃の温度範囲で液中乾燥あるいは室温、減圧下で液中乾燥することにより得られる、シスプラチン含有する生体内分解吸収性微小球の製造方法。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 シスプラチンを含有する生体内分解吸収性高分子の微小球からなり 37℃、PH7.4リン酸緩衝液中の in vitro 溶出試験において、24時間後のシスプラチンの溶出量が、生体内分解吸収性高分子微小球中のシスプラチンの含有量に対して35%以下に制御された0.01μm～200μmの生体内分解吸収性高分子微小球。

【請求項2】 シスプラチン含有生体内分解吸収性高分子微小球の表面に0.1μm以上のシスプラチン結晶が認められず、かつ、0.1μm以上の孔が存在しない、表面が比較的スムーズである特許請求の範囲第1項記載の生体内分解吸収性高分子微小球。

【請求項3】 生体内分解吸収性高分子が生体内で酸素的あるいは、非酸素的に加水分解を受ける全ての高分子であり、例えば、ペプチド結合を主鎖に有するコラーゲン、フィブリン、アルブミン、ゼラチン、ポリグルタミン酸などのポリペプチド、また、グリコシド結合をもつ酸化セルロース、デンプン、ヒアルロン酸、キチン、キトサンなどのポリグリコシド、また、高分子主鎖にエステル結合をもつポリβ-ヒドロキシブチレートをはじめとする種々の共重合体、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、あるいは、乳酸/グリコール酸共重合体、ポリリンゴ酸などのポリエステルである特許請求の範囲第1項記載の生体内分解吸収性高分子微小球。

【請求項4】 シスプラチンと生体内分解吸収性高分子を極性の高い有機溶媒、例えばジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、あるいは、N-メチルピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノンなどに均一に溶解された溶液をそれらの溶液と混ざらない貧溶媒中で0/0型エマルジョンを形成させた後、35℃～55℃の温度範囲にて液中乾燥することにより製剤化させることを特徴とするシスプラチン含有生体内分解吸収性高分子微小球の製造法。

【請求項5】 シスプラチンと生体内分解吸収性高分子を極性の高い有機溶媒、例えばジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、あるいはN-メチルピロリドンなどに均一に溶解させた溶液をそれらの溶液と混ざらない貧溶媒中で0/0型エマルジョンを形成させた後、室温で真空減圧下の液中乾燥することにより製剤化させることを特徴とするシスプラチン含有生体内分解吸収性高分子微小球の製造法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は抗癌剤であるシスプラチンを含有する徐放型の生体内分解吸収性高分子微小球、及びその製造法に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 抗癌剤は全身投与時だけでなく、局所投与にさいしても投与部位から吸収されて血中濃度が上昇

し、全身的な副作用をもたらすことがある。(カレッド・レシャード、北野司久、藤尾 彰、池 修、竹内吉喜、他：癌性胸膜炎に対する治療成績及び抗癌剤の胸膜透過性：肺癌 22, 139～151, 1982) 抗癌剤の局所投与には局所における強力な抗腫瘍効果と同時に全身的な副作用の軽減とが要求されている。このような目的のために、種々の徐放性抗癌剤が開発されており、現在臨床に用いられているものもある。(柴田淳司、中園光一、藤山重俊、佐藤辰男、福島昭二、他：リピオドール中シスプラチン懸濁液による肝細胞癌の動注化学療法：ドラッグデリバリーシステム, 3, 431～435, 198)

【0003】 一方、シスプラチンは強力な抗癌剤であり、現在、一般的に種々の抗癌剤との併用のもとに全身的な化学療法に用いられている。しかし、胸腔内や腹腔内、あるいは化学塞栓術として局所に投与する場合も多いため、安全に局所投与できるシスプラチンの徐放性製剤の開発が望まれている。ところが、現在までに報告されているシスプラチン徐放性製剤は初期バーストを示し、長時間にわたって徐放される製剤は得られていない。(池 修、和田良一、草ノ井蓉子、渡辺 智、玄二、筏 義人、清水慶彦、ポリ乳酸を用いたシスプラチン徐放剤：ドラッグデリバリーシステム, 5, 29～32, 1990)

## 【0004】

【発明が解決しようとする問題点】 従来のシスプラチン徐放性製剤は生体内分解吸収性高分子であるポリ乳酸の微小球中にシスプラチンを均一に分散させることが出来ないか、あるいは微小球が多孔質になっているため初期バーストが起こり長時間の徐放性が達成できないものと思われる。

【0005】 そこで本発明者は、調整方法が比較的簡単で、かつ安定なシスプラチンの徐放性が得られる製剤方法を鋭意検討したところ、ジメチルホルムアミドのような極性有機溶媒にシスプラチンとポリ乳酸を適当な割合で溶解させた溶液を流動パラフィンのような貧溶媒中でエマルジョンを形成させた後、シスプラチン結晶の析出と微小球の多孔質化を抑えることが可能な温度である35℃～55℃の温度範囲で液中乾燥させることにより初期バーストがなく長時間の徐放性を保持させられる微小球が容易に製剤化できることを見出し本発明を完成した。

【0006】 本発明は、シスプラチンを含有する生体内分解吸収性高分子の微小球からなり、シスプラチンの微小球中への取り込み率が90%以上と高く in vitro 溶出試験 (PH7.4、リン酸緩衝溶液中37℃) において、24時間後の生理活性物質の溶出量はその含有量に対して35%以下に制御された長時間一定の放出量で徐放が可能な平均粒子径約0.01～200μmの生体内分解吸収性高分子微小球を提供するものである。

【0007】本発明の製剤は生体内分解吸収性高分子とシスプラチンの他に医薬製剤に通常使用させる他の物質、例えば固形希釈剤、担体結合剤、賦形剤及び補助剤を含有させることができる。

【0008】生体内分解吸収性高分子に対するシスプラチンの含有量は、目的とする薬理効果及び徐放持続時間によって異なるが約1~60% (W/W) 好ましくは5~50% (W/W) の範囲が適してる。

【0009】微小球のサイズは数ナノメートルから数百ミクロンまでの範囲が適当であるが静脈注射を可能にしリンパ指向性、筋中投与、あるいは肝臓、肺、脾臓などの網内皮系組織への集積等、目的に応じて調製でき、また使用できる。またサイズの分布に関しては狭ければ狭いほど好ましいがふるい分け程度の分布でも問題はない。

【0010】本発明で使用する生体内分解吸収性高分子としては、主としてポリ乳酸系、例えばポリ-L-乳酸、ポリ-DL-乳酸、あるいは、乳酸-グリコール酸共重合体など、加水分解速度や薬物との相容性などの目的に応じて用いることができ、またそれらの分子量は特に限定されるものではないが重量平均分子量は3,000~30,000程度のオリゴマー領域である。さらに、ポリ乳酸と同じ生体内分解吸収性高分子であるポリ-β-ヒドロキシブチレート、3-ヒドロキシブチレートと4-ヒドロキシブチレートとの共重合体、ポリデブシペプチド、ポリジオキサノン、あるいはラクチドとポリエチレングリコールとの共重合体なども使用できる。

【0011】本発明で使用する有機溶媒としてはシスプラチンとポリ乳酸の両者とも溶解される溶媒なら良いが、例えばN, -N-ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドン、あるいは1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノンなどの極性溶媒が好ましい。

【0012】貧溶媒としては、上記の極性溶媒と実質的に相溶性がなく、製剤後の除去が容易なものが好ましく、例えば、シリコンオイル、流動パラフィン、あるいは、線実油、ゴマ油、ヒマシ油、コーン油等の植物油や油脂が使用できる。

【0013】本発明のシスプラチン含有生体内分解吸収性高分子の微小球の製剤法としては、有機溶媒/オイル系の0/0型エマルジョン液中乾燥法を用いられる。この場合液中乾燥により有機溶媒を蒸発させるとともに生体内分解吸収性高分子を固化させるわけであるが、ここで有機溶媒の蒸発速度が速すぎると微粒子の表面が多孔質化してしまう。従って、液中乾燥時の温度設定が重要となるのである。一方、常圧の場合は温度が蒸発速度を制御するが、減圧下では室温で可能である。このように、常圧の場合は室温から30℃までで液中乾燥を行うとシスプラチンの結晶が析出し、また、60℃以上の温度ではシスプラチンの結晶析出は抑えられても微粒子の

表面に無数の孔が生じてしまう。

【0014】有機溶媒/オイルの0/0型エマルジョンを形成させる場合、乳化剤を使用するのが製剤化しやすいため、その乳化剤としては一般に安定な0/0型エマルジョンを形成するものであれば、どのようなものでも限定されるものではないが、例えばHLB3~6.5の非イオン性界面活性剤が好適に用いられる。具体例としては、ソルビタンモノステアレート、ソルビタンジステアレート、ソルビタントリオレート、レシチン等がある。

これら疎水性乳化剤の添加量は、通常疎水性媒体の100重量部に対し0.1~5重量部、好ましくは1~3重量部である。

【0015】乳化操作は、プロペラ型攪拌法、コロイドミル法、ホモジナイザー法、超音波照射法、マイクロフルイダイザー等の公知の分散法が適用できるが、数ミクロンサイズの微小球を得るには超音波照射法が好ましく、また数10nm~数100nmの微小球を得る場合にはマイクロフルイダイザーが適してる。

【0016】

【発明の効果】本発明により得られるシスプラチン含有生体内分解吸収性高分子微小球は、初期バーストを制御するとともに1週間以上の長期間にわたる徐放性を付与できるのみでなく微小球中への薬物の取り込み率も90%以上に向上させることが可能となった。

【0017】本発明はシスプラチンの徐放性製剤に関するものであるが結晶化しやすい薬剤、例えば5-フルオロウラシル、ガンシクロビル、テオフィリンなどの生体内分解吸収性高分子微粒子化による徐放性製剤の調製にも適用できる。

【0018】

【実施例】以下に実施例を挙げて本発明を詳細に説明する。

【0019】実験 1

重量平均分子量約12,000のL-乳酸/グリコール酸共重合体900mgとシスプラチン100mgをジメチルホルムアミド6mlに溶解させた溶液を、流動パラフィン500g (スパン80, 10g含有) に攪拌下で適下し、30~60℃の加温下でジメチルホルムアミドを一昼夜かけて蒸発させた後、遠心分離機により遠沈させn-ヘキサンにて洗浄することにより平均粒径5~20μmのシスプラチン含有生体内分解吸収性高分子微粒子を作製した。in vitro 溶出結果を表1に示す。in vitro 溶出実験は所定量の微小球をPH7.4のリン酸緩衝溶液中で37℃の振とう器付恒温槽にて行い、薬剤濃度は原子吸光にて測定した。

【0020】実験 2

重量平均分子量約12,000のL-乳酸/グリコール酸共重合体900mgとシスプラチン100mgをジメチルホルムアミド6mlに溶解させた溶液を、流動パラフィン500g (スパン80, 10g含有) に攪拌下で適下し、室温

5

で真空ポンプを用い減圧下にてジメチルホルムアミドを6時間かけて蒸発させた後、遠心分離機により遠沈させn-ヘキサンにて洗浄することにより平均粒径5~20 $\mu\text{m}$ のシスプラチン含有生体内分解吸収性高分子微粒子を作製した。in vitro 溶出実験は実験1と同じ方法により行い結果を表1に示す。

6

整理番号 92-01

化学式等を記載した書面

明細書

【表 1】 シスプラチン含有生体内分解吸収性高分子微粒子からのin vitro溶出結果。 シスプラチン溶出累積量 (%)

液中乾燥 温度 (°C)	in vitro		溶出時間 (日)					
	1	3	5	7	10	14	20	
30	87	100						
35	35	52	86	100				
40	28	43	72	91	100			
45	23	36	55	78	86	100		
50	12	31	48	62	77	89	100	
55	25	39	69	93	100			
60	94	100						
真空減圧								
乾燥 (20°C)	17	36	53	71	84	100		